

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0845/2021

Rio de Janeiro, 31 de agosto de 2021.

Processo nº 5001712-94.2021.4.02.5113,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **1ª Vara Federal** de Três Rios da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Risdiplam 60mg** (Evrysdi®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documento do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (Evento 1, EXMMED9, Página 1; Evento 1_LAUDOS 10, página 1; Evento 1, LAUDO11, Página 1), emitidos em 24 de junho de 2021 pela médica a Autora, com 29 anos de idade, apresenta diagnóstico clínico e molecular de **atrofia muscular espinhal (AME) tipo III**. Atualmente está dependente de cadeira de rodas, além de apresentar comprometimento e pouca mobilidade dos membros inferiores e superiores, evidenciando a progressão da doença. Apresenta, ainda, escoliose grave.

2. Deve fazer uso do medicamento **Risdiplam 0,75mg/mL** (Evrysdi®) - 5mg diariamente (ampola 80mL). O resultado eficaz do tratamento é relacionado ao uso do contínuo do medicamento. Foi citada a seguinte Classificação Internacional de Doença (CID-10): **G12.0 – Atrofia muscular espinhal infantil tipo I (Werdnig-Hoffman)**.

**II – ANÁLISE DA
LEGISLAÇÃO**

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.

2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.

3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.



4. A Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019, institui o Programa Previne Brasil, que estabelece o novo modelo de financiamento de custeio da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.

5. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012 relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).

6. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743 de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de execução e financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.

7. A Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência farmacêutica.

8. No tocante ao Município de Paty do Alferes, em consonância com as legislações supramencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos e insumos, publicada no Diário Oficial Estado do Rio de Janeiro, município de Paty do Alferes (Ano XXI, n 2389, de 04 de agosto de 2016).

DO QUADRO CLÍNICO

1. As **atrofias musculares espinhais (AME)** são um grupo diverso de desordens genéticas que afetam o neurônio motor espinhal. As diferentes formas de AME estão associadas a numerosas mutações genéticas e significativa variabilidade fenotípica. A AME 5q é a forma mais comum entre esse grupo de doenças neuromusculares hereditárias autossômicas recessivas caracterizadas pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico. A AME 5q é a causa mais frequente de morte infantil decorrente de uma condição monogênica, apresentando uma prevalência de 1-2 em 100.000 pessoas e incidências de 1 a cada 6.000 até 1 a cada 11.000 nascidos vivos¹.

2. A **AME 5q** é causada por alterações no locus do gene de sobrevivência do neurônio motor, localizado na região 5q11.2-13.3 do cromossomo 5. Na AME 5q, ambas as cópias do éxon 7 do gene SMN1 estão ausentes em cerca de 95% dos pacientes afetados. Nos 5% restantes, pode haver heterozigose composta (deleção em um alelo e mutação de ponto no outro alelo) ou, mais raramente, em casos de consanguinidade, mutação de ponto em homozigose. É importante ressaltar que a perda completa de SMN é uma condição letal e que a SMA é causada por baixos níveis de SMN - não sua ausência total. É por isso que não foram identificados pacientes com AME que sejam nulos tanto para a SMN1 quanto para a SMN2¹.

3. A **AME** é uma doença neuromuscular de manifestação clínica variável, genética e **rara**. É subdividida clinicamente em cinco tipos (AME tipos 0, 1, 2, 3 e 4), definidos pela idade de aparecimento dos sintomas e pelas habilidades motoras alcançadas. Assim, pessoas com a mesma doença podem apresentar níveis de acometimento e manifestações clínicas diferentes, como

¹BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta N° 15, de 22 de outubro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria_Conjunta_PCDT_Atrofia_Muscular_Espinhal_5q_Tipo-I.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2021.

indivíduos que não conseguem se sentar de forma independente, indivíduos que se sentam, mas não andam, ou indivíduos que andam, mas que podem perder essa habilidade com a progressão da doença. Apesar das diferenças clínicas, pessoas com todos os tipos de AME têm a mesma doença, os sinais e sintomas são causados pela disfunção e morte de neurônios motores devido à diminuição da quantidade funcional de proteína SMN. A **AME tipo 3** também conhecida como doença de Kugelberg-Welander, atinge cerca de 13% dos casos. Os primeiros sintomas aparecem após os dezoito meses de idade. Alguns pacientes desenvolvem dificuldade respiratória mais tardiamente, quando comparados ao tipo 2. Conseguem desenvolver a capacidade de andar independentemente, porém, em algum momento da vida, podem perder essa habilidade. Quanto mais precoce o início dos sintomas e sinais, mais cedo pode ocorrer a perda da marcha. As dificuldades ortopédicas, incluindo a escoliose, se agravam a partir do momento em que param de andar. Em casos mais graves ou com mais tempo de doença, podem desenvolver dificuldades para engolir. Estudos mostram que a expectativa de vida destes pacientes pouco se diferencia da população não afetada².

DO PLEITO

1. O **Risdiplam** (Evrysdi[®]) é um modificador do splicing (maturação) do pré-mRNA de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2) desenvolvido para tratar a AME causada por mutações no gene SMN1 presente no cromossomo 5q que levam à deficiência na síntese da proteína SMN. A deficiência na proteína SMN funcional é o mecanismo fisiopatológico de todos os tipos de AME. Risdiplam corrige o splicing de SMN2 para deslocar o equilíbrio da exclusão do éxon 7 para a inclusão desse éxon no mRNA transcrito, promovendo um aumento na produção da proteína SMN funcional e estável. Está indicado para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME)³.

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento pleiteado **Risdiplam 60mg** (Evrysdi[®]) **possui indicação**, que consta em bula³, para tratamento da **atrofia muscular espinhal**, quadro clínico apresentado pela Autora, conforme documento médico (Evento 1, EXMMED9, Página 1).

2. Quanto à disponibilização, cabe elucidar que o **Risdiplam 60mg** (Evrysdi[®]) **não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do município de Paty do Alferes e do Estado do Rio de Janeiro. Por não estarem contemplados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME, e, conseqüentemente, em nenhuma listagem e programas, **o fornecimento administrativo desse medicamento não é de atribuição do município e Estado supracitados**.

3. Destaca-se que o Ministério da Saúde publicou, por meio da Portaria Conjunta SAS/SCTIE n° 15, de 22 de outubro de 2019, o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I**. Entretanto, a Requerente apresenta a patologia Atrofia Muscular Espinhal 5q do **tipo III** e, dessa forma, o citado PCDT não se aplica ao seu caso. Até o momento não há PCDT para a **Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo III**.

²IQVIA. Guia de discussão sobre a Atrofia Muscular Espinhal (AME) no Brasil. <https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/refresh_images/Livro_Brasil_novembro2019.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2021.

³Bula do medicamento Risdiplam (Evrysdi[®]) por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=EVRYSDI>>. Acesso em: 27 ago. 2021.

4. No que se refere à existência de substitutos terapêuticos ofertados pelo SUS, convém mencionar que o medicamento Nusinersena, também usado no Brasil para tratamento da AME, foi analisado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q **tipo III** (início tardio). A citada Comissão recomendou, em 73ª reunião ordinária, realizada no dia 12 de maio de 2021, a **não incorporação** da Nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo III no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS⁴. Assim, **não há tratamento medicamentoso disponível no SUS para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo III**. As opções terapêuticas disponíveis no SUS para tratamento da AME incluem terapias **não medicamentosas** multidisciplinares com medidas gerais de suporte com intervenções de fisioterapia, cuidados respiratórios, terapia nutricional suplementar, fonoaudiologia, etc.

5. Cabe mencionar que a Secretaria Executiva da Conitec abriu chamada pública para a perspectiva do paciente com relação ao uso do **Risdiplam** para tratamento de pacientes com Atrofia Muscular Espinhal (AME) **tipos 2 e 3** (chamada pública 42/2021). Tal iniciativa abre espaço para que usuários do SUS compartilhem com o Plenário da Comissão suas experiências sobre o uso dos tratamentos em avaliação ou à condição de saúde relacionada.

6. Com relação ao registro de eficácia do medicamento na literatura médica, cabe mencionar que quatro estudos principais avaliam o **Risdiplam**: 1) FIREFISH; 2) SUNFISH; 3) JEWELFISH e 4) RAINBOWFISH. A previsão de término destes estudos são, respectivamente, novembro de 2023; setembro de 2023, junho de 2025 e dezembro de 2024⁵.

7. Alguns estudos apresentaram uma compilação dos resultados dos estudos ECR FIREFISH, SUNFISH e JEWELFISH. Os achados evidenciaram que, em indivíduos com AME tipo I, houve aumento da proteína SMN de até 6,5 vezes (FIREFISH), enquanto pacientes com **AME tipos II e III** tiveram aumento mediano de 2,5 vezes, ambos recebendo a maior dose de Risdiplam em estudo (SUNFISH + JEWELFISH). Até o momento do relato, não foram identificados eventos adversos que resultassem em retirada do estudo. Como todos os resultados preliminares destes estudos estão publicados em resumos de congressos, os dados são escassos e sem detalhes de análises estatísticas⁵.

8. Destaca-se que a Agência Europeia de medicamentos (EMA) aprovou o uso do **Risdiplam**, relatando que o medicamento apresenta benefício em pacientes com início tardio de **AME tipos 2 e 3**, embora os efeitos nesses pacientes sejam modestos. Os efeitos colaterais são considerados controláveis. Por conseguinte, a Agência Europeia de Medicamentos decidiu que os benefícios são superiores aos seus riscos e pode ser autorizado para utilização na União Europeia⁶. No Brasil, o fármaco foi registrado junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 13 de outubro de 2020 e possui o número de registro 101000670, apto a ser comercializado³.

9. Por fim, cabe destacar, com relação ao custo do fármaco, que no Brasil, considerando as regras atualmente vigentes, antes que um medicamento possa ser comercializado é preciso obter o registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a autorização de preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

⁴BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Relatório de Recomendação nº 595. Maio/2021. Nusinersena para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo II e III (início tardio). Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_595_nusinersena_AME5Q_2e3_P_26.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2021.

⁵ Monitoramento do Horizonte tecnológico - Medicamentos em desenvolvimento para tratamento da atrofia muscular espinhal (AME). Disponível em: <http://www.conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/20200904_informe_AME.pdf>. Acesso em: 27 de agosto de 2021.

⁶ NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS TJDF. Disponível em: <<https://www.tjdf.jus.br/informacoes/notas-laudos-e-pareceres/natjus-df/nt867.pdf>>. Acesso em: 27 ago. 2021.

(CMED)⁷.

10. De acordo com publicação da CMED⁸, o **Preço Fábrica (PF)** deve ser utilizado como referência quando a aquisição dos medicamentos não for determinada por ordem judicial e os medicamentos não se encontrarem relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013, que regulamenta o artigo 4º da Resolução nº 3 de 2011, e o **Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)** é utilizado como referência quando a compra for motivada por ordem judicial, e sempre que a aquisição contemplar medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013.

11. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de Preços CMED, o **Risdiplam 60mg** (Evrysdi[®]) possui o menor preço de fábrica consultado, correspondente a R\$ 57922,67 e o menor preço de venda ao governo consultado, correspondente a R\$ 44922,50, para o ICMS 20%⁹.

É o parecer.

A 1ª Vara Federal de Três Rios da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

HELENA TURRINI COSTA

Farmacêutica

CRF-RJ 12.112

Matrícula: 72.991



MARCELA MACHADO DURAÓ

Assistente de Coordenação

CRF-RJ 11517

ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

Assessor-chefe

CRF-RJ 10.277

ID. 436.475-02

⁷BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/cmed/apresentacao>>. Acesso em: 27 ago. 2021.

⁸BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5866895/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_05_v1.pdf/3a41630f-7344-42ec-b8bc-8f98bba7c205>. Acesso em: 27 ago. 2021.

⁹BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Preços de Medicamentos. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/anos-antiores/arquivos/lista_conformidade_2021_06_v1.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2021.